

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 55-162772

(43)Date of publication of application : 18.12.1980

(51)Int.Cl.

C07D213/64
C07D213/65
C07D213/68
C07D213/70
C07D213/82
C07D213/85
C07D215/22
C07D217/14
C07D217/24
C07D235/26
C07D239/32
// A61K 31/415
A61K 31/44
A61K 31/455
A61K 31/47

(21)Application number : 55-069434

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 23.05.1980

(72)Inventor : HAMADA YOSHINORI
OKADA TETSUO

(54) PREPARATION OF SUBSTITUTED ACETIC ACID DERIVATIVE

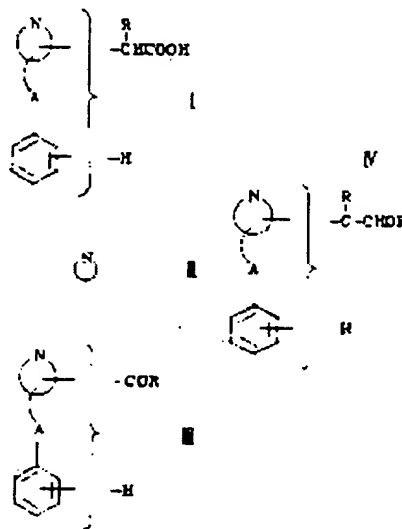
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A substituted acetic acid derivative of formula I (formula II is pyridine, pyrimidine, imidazole or tetrazole; R is hydrocarbon group; A is O or S; formula II and the benzene ring may have a 1W3C substituent, condensed benzene ring or alicyclic ring which will not affect the reaction; -COR may be on the condensed benzene ring).

EXAMPLE: 2-(2-Phenoxy-5-pyridyl)-propionic acid.

USE: A medicine or drug for an animal having improved anti-inflammatory action (including an antirheumatic action) and an analgesic action.

PROCESS: A compound of formula III is reacted with an alkoxymethylene-trihydrocarbon group-substituted phosphorane to give a compound of formula IV, which is hydrolyzed and oxidized to form the compound of formula I. The compound of formula III can be obtained by reacting a halogenopyridine with a phenol or thiophenol in the presence of a basic substance if necessary.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—162772

⑪ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和55年(1980)12月18日

C 07 D 213/64

7138—4C

213/65

7138—4C

213/68

7138—4C

213/70

7138—4C

213/82

7138—4C

213/85

7138—4C

215/22

7306—4C

217/14

7306—4C

217/24

7306—4C

235/26

7306—4C

239/32

6670—4C ※

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 置換酢酸誘導体の製造法

尼崎市武庫豊町 2 の 5 の 53 の 30
3

⑮ 特 願 昭55—69434

⑯ 出 願 人 塩野義製薬株式会社

⑰ 出 願 昭49(1974) 5 月22日

大阪市東区道修町 3 丁目12番地

⑱ 特 願 昭49—58244の分割

⑲ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

⑳ 発 明 者 浜田芳徳

最終頁に続く

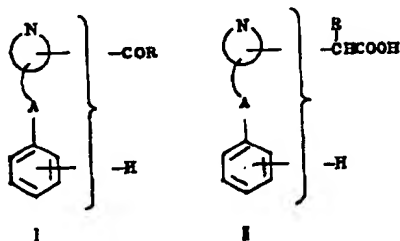
明 細 書

1 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

一般式 I で表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素基置換フオスフォランを反応させ、得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式 II で表わされる化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。



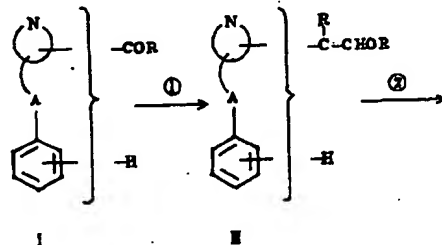
(式中、 N はピリロン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、B は炭化水素基を表わし、A は酸素または硫黄を表わし、 N および上記ベンゼン環上には反応に影響を及ぼさない

3 個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂環を有していてもよく-COR 基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。

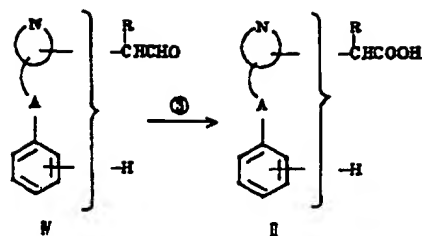
3 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用な置換酢酸誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



(以下余白)



(式中、 N はピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはテトラゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、 N および上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない/ \sim 3個の置換基を有していてもよくあるいは融合ベンゼン環または融合脂環を有していてもよく、
-COR 基はこの融合ベンゼン環上にあつてもよい。
R'はアルキル基を表わす。)

本発明方法は一般式Ⅰで表わされる化合物をフルコキシメチレン三炭化水素置換フォスフォランと反応させるいわゆるウィティグ（Wittig）反応に付し（反応①）、得られる化合物Ⅱを加水分解に付し化合物Ⅲとした（反応②）後炭化反応に

常不活性気流中で行われる。得られる化合物Ⅲは、
ついて反応④すなわち加水分解反応に付し、アル
コキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加
水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際
に用いられる手段を用いることができる。例えば、
酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸
(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることが
でき、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリ
などが用いられ水あるいは含水溶液の存在下で加
熱することにより実施される。生成する化合物Ⅳ
は単離することなく次工程⑤に付すことができる。

反応③は化合物Ⅳのアルデヒド基をカルボキシル基に改えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、およびの工程において反応を受ける環上置換基は各反応の前段に置換基を修飾



次に本発明方法の実施について詳細に記する。

反応①は通常のウイティツヒ反応に従って行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフオラン（例えば、メトキシメチレントリフエニルフオスフオラン、メトキシメチレントリ（メトキシメチル）フオスフオラン、エトキシメチレントリブチルフオスフオランなど）が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。

例えば、上記フオスフオランにハロゲン化水素が付加したフオスフオニウム塩を使用し、有機金属（例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど）を用いてエーテル類（例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど）中で必要に応じて加温下で化合物Ⅰと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド（例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど）を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で反応させるのが通常実用的である。反応は適

することにより、最終において目的化合物を得る
ようにすることができる。

なお、原料化合物Iはハロゲンピリジン類にフェノール類またはチオフェノール類を必要に応じて塩基性物質の存在下に反応させることにより、製造される。

かくして得られた化合物Ⅱはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが出来る。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用も含む）または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

实例例 /



粉末にしたメトキシメチレントリフェニルフォ
スフオリウムクロライド $2.324g$ をエーテル
 $240ml$ に懸濁し、内温 $15\sim 20^{\circ}C$ で、 $1/2.5$
モルフェニルチウムエーテル溶液 $60ml$ を滴下
後 $15^{\circ}C$ で 15 分間かきまぜる。2-フェノキシ
-5-アセチルピリジン $2/4g$ のエーテル溶液
 $140ml$ を 30 分で滴下後室温で 14 時間かきま
ぜる。不溶物を除去し母液に氷水を注ぎエーテル
で抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し
残渣 $17.62g$ をシリカゲルカラムクロマトに付
す。ベンゼン/酢酸エチル $(50:1)$ 溶出部を
減圧蒸留すると $b.p_{46mmHg} 147\sim 149^{\circ}C$ の2-フェ
ノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル
)ピリジン $5.42g$ を得る。

元素分析 $C_{17}H_{17}O_2N$ として
計算値: C, 74.64% ; H, 6.27% ; N, 5.89%
実験値: C, 74.94% ; H, 6.37% ; N, 5.79%
IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} $1658, 1590$
NMR δ ($CDCl_3$) (δ, τ) $1.88, 1.95$ (3H, d), 1.367 ,
 3.70 (3H, s), $6.12, 6.33$ (3H, q)

- 7 -



Me = メチル基, Me_t = メトキシ基, Et = エチル基,
Pr = プロピル基, i-Pr = イソプロピル基,
Bu = ブチル基, i-Bu = イソブチル基,
s-Bu = s-ブチル基, t-Bu = t-ブチル基,
Ac = アセチル基, An = アニリノ基,
 $Ca(aH_2O)$ = カルシウム塩 (a 水和物),
Al = アルミニウム塩, d = 分解点。

(以下余白)



特開昭55-162772(3)

本品 $1.46g$ を $2N$ 塩酸 $50ml$ に加え、窒素気
流中一度かきまぜた後反応液にベンゼン $10ml$ を
入れ窒素気流中通マンガン酸カリウム $13g$ の水
溶液 $30ml$ を 20 分で滴下さらに室温で 10 分間
かきまぜた後不溶物を除去し母液を炭酸水素ナト
リウムで $pH 3\sim 4$ としてエーテルで抽出する。抽
出液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、
 10% 塩酸で $pH 4$ とした後エーテルで再び抽出す
る。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残渣
 $610mg$ をベンゼン/石油エーテルで再結晶する
と $mp 88\sim 90^{\circ}C$ の2-(2-フェノキシ-5-
ピリジル)プロピオン酸 $210mg$ を得る。本品は
他の方法により調製された標品と同定された。

実施例2-103

以下実施例1と同様にして下記の化合物を得る。
なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を
表わし、A欄において例えば2-0はピリジン環
の2位がエーテル結合していることを表わし、X₁,
X₂, Y₁, Y₂およびY₃欄において例えば4-Clはク
ロルが母核の4位を置換していることを表わす。

- 8 -

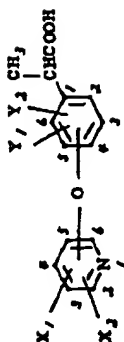


実験例 No.	R	-COOH の位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	φ (°C)
2	3	3	Me	3-O	H	H	H	H	H	135~135
3	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	119~120
4	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	98~99
5	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	107.3~108.3
6	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	84~85
7	3	3	Me	2-O	H	H	H	H	H	110~111
8	3	3	Me	2-O	H	H	H	H	H	94~95
9	3	3	Me	2-O	H	H	H	H	H	114~115
10	2	2	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/35~36
11	2	2	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/37~38
12	4	4	Me	2-S	H	H	H	H	H	186~187
13	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	129~130
14	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	101~102
15	3	3	Me	4-S	H	H	H	H	H	143~145
16	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	98~99
17	3	3	Me	2-S	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/40~41
18	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/55
19	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	93~93
20	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	106~107
21	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	103~104
22	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	123~124
23	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	154~156
24	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/53~57
25	3	3	Me	6-S	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/50
26	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	160~162 (実測)
27	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	200~201 (実測)
28	4	4	Me	2-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/87~89
29	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/33~35
30	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/45

- 10 -

実験例 No.	R	-COOH の位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	φ (°C)
31	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	115~116
32	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	132~133
33	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	142~143
34	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	136~137
35	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	206~208
36	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	119~120
37	4	4	Me	3-O	H	H	H	H	H	138~139
38	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	120~121
39	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	135~136
40	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	92~93
41	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	115~116
42	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	96~97
43	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	63~67
44	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	81~82
45	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	120~121
46	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	90~91
47	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	145~146
48	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	77~78
49	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	86~87
50	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	107~108
51	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/93
52	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/94
53	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/202
54	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	123~124
55	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	103~104
56	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	128~129
57	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	113~114
58	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	135~136
59	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	135~136
60	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/89
61	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	125~126
62	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	126~127
63	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	Ca(CH ₃ O)/65~66
64	3	3	Me	6-O	H	H	H	H	H	120.5~121.5

実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R	-A-	X, X ₂	Y, Y ₂ , Y ₃	mp(°C)
65	3	Me	6-0	H	H	23-ベンゾ H 131~132
66	3	Me	6-0	4-Me 5-Me	H H H	144~145
67	4	Me	2-0	56-ベンゾ	H H H	C ₆ (H ₅ O) ₂ 216~217
68	3	Me	6-0	45-ベンゾ	H H H	122~123
69	3	Me	6-0	45-(CH ₃) ₄ -	H H H	151~152
70	3	Me	6-0	H H	34-(CH ₂) ₅ - H	1225~1235
71	3	Me	6-0	H H	3-Me H H	69.5~70.5
72	3	Me	6-0	2-Me 4-Me	H H H	C ₆ (H ₅ O) ₂ 218
73	3	Me	6-0	H H	4-OH H H	167~169
74	3	Me	6-0	H H	4-AcO H H	161~162
75	3	Me	6-0	H H	4-i-Pr H H	89~91
76	3	Me	6-0	H H	4-Pr H H	81.5~82.5
77	3	Me	6-0	H H	4-t-Bu H H	112~113
78	3	Me	6-0	H H	4-n-Bu H H	67~71
79	3	Me	6-0	H H	4-Bu H H	C ₆ (H ₅ O) ₂ 140~142
80	3	Me	6-0	H H	4-i-Bu H H	C ₆ 114~119(d)



実施例 No.	X, X ₂	フェニル基 の位置	Y, Y ₂ , Y ₃	2-ピリロ キレン基 の位置	mp(°C)
81	H	2	H	3	76~77
82	H	2	H	4	129~130
83	5-CN	2	H	4	198~200
84	5-CONH ₂	2	H	4	211~212
85	H	3	H	4	130~131
86	H	4	H	4	180~181
87	34-(CH ₃) ₄ -	2	H	4	166~167
88	34-ベンゾ	2	H	4	145~147
89	3-Me	2	H	4	155~156
90	4-Me	2	H	4	142~143
91	4-Me	2	H	4	123~124
92	6-Me	2	H	4	C ₆ (H ₅ O) ₂ 273~275
93	3-B	2	H	4	137~138
94	3-Me	4	H	4	152~153
95	5-Me	2	H	4	132~134
96	3-Me	2	H	4	121~122
97	H	2	3-Me	4	107~108
98	H	2	3-Me	4	C ₆ (H ₅ O) ₂ 252
99	0	2	H	4	136~138
100	H	2	2-Me	4	150~151
101	H	2	3-Cl	4	98~99
102	H	2	3-Cl	4	145~146
103	H	2	3-Cl	4	137~138

実施例104-107

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

2-[6-(2-ピリジルオキシ)-2-ナフトル]プロピオン酸、mp 197~198℃。

2-[4-(1-フェニル-1,2,3,4-テトラゾリルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp 165~166℃。

2-[4-(2-ピリミジルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp 174~175℃。

2-[4-(1-ノチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フェニル]プロピオン酸、mp 184~185℃。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁護士 岩崎 光雄

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁸

//A 61 K 31/415

31/44

31/455

31/47

識別記号

ABG

ABE

AAH

ABG

庁内整理番号

⑦発明者 岡田哲夫

堺市三条通2の5